

# **FREQUÊNCIA DA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA FULMINANTE POR ALOPÁTICOS, FITOTERÁPICOS, INSUMOS VEGETAIS E COMPLEMENTOS ALIMENTARES EM CENTROS DE TRANSPLANTE HEPÁTICO DO BRASIL.**

## **RESUMO**

A insuficiência hepática fulminante (IHF) é caracterizada por lesões súbitas nas células hepáticas, levando a coagulopatia e alterações como encefalopatia hepática. A IHF é a forma mais grave de manifestação da DILI ( Drug Induced Liver Injury). Em grande parte, a IHF DILI, tende a ser uma reação idiossincrática e pode ocorrer dentro de seis meses após o início do tratamento uso da medicação. Em países da América Latina, frequências de 6% e 15 % foram encontradas no Uruguai e na Argentina, respectivamente. No Brasil, pouco se conhece sobre a epidemiologia de IHF por DILI e os xenobióticos implicados. OBJETIVO: Conhecer a frequência de casos de hepatite fulminante por medicamentos alopáticos, fitoterápicos, insumos vegetais e suplementos alimentares no Brasil. MÉTODO: Estudo observacional retrospectivo multicêntrico. Foi enviado um convite por correio eletrônico para cada Centro. Para aqueles que aceitaram em participar, foi realizada uma visita in loco, para coleta de dados em prontuário dos pacientes com suspeita de IHF DILI. Foram colhidas informações sobre: dados demográficos, características clínicas, exames laboratoriais, exames de imagem durante o episódio e/ou resumo histológico, se biópsia hepática, sorologias de hepatite aguda causada por vírus ou outras doenças hepáticas sugestivas com o quadro clínico apresentado pelo paciente. Foi verificada toda a história medicamentosa, levando em consideração uso de vegetais, fitoterápicos e suplementos alimentares, RESULTADOS: Dos 60 Centros convidados, apenas 12 Centros de Transplante 15 Hepático (C.T.H.), aceitaram participar. Dos 325 indivíduos identificados com IHF, 34% eram de etiologia idiopática, DILI (27%) e HAI (18%). A reavaliação dos 89 casos de DILI, usando critérios de causalidade, revelou que em apenas 42 indivíduos poderia DILI ser confirmada como causa de IHF. A Toxicidade do paracetamol (APAP) (n = 3) ou DILI devido a ervas e dietéticas suplementos (n = 2) não foram comumente. As classes terapêuticas mais frequentes encontradas foram: os tuberculostáticos (Anti-TB) 9 (21%), os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) 9 (21%), e os antibióticos 7 (19%). Em relação à resolução do quadro de IHF DILI, todos foram submetidos a transplante, destes 45 % (19/42) sobreviveram mais de um ano pós

transplante. **CONCLUSÃO:** A etiologia idiopática e DILI são as principais causas de IHF no Brasil. A IHF DILI afeta consideravelmente as mulheres, é mais frequentemente causado por Anti-TB, AINES e antimicrobianos, em menor grau, por antiepiléticos, antimetabólitos, e produtos à base de plantas. O paracetamol não é uma causa expressiva de IHF na população estudada. **Palavras-Chave:** Insuficiência hepática fulminante. Hepatite fulminante. Lesão Hepática Induzida por Droga, DILI.

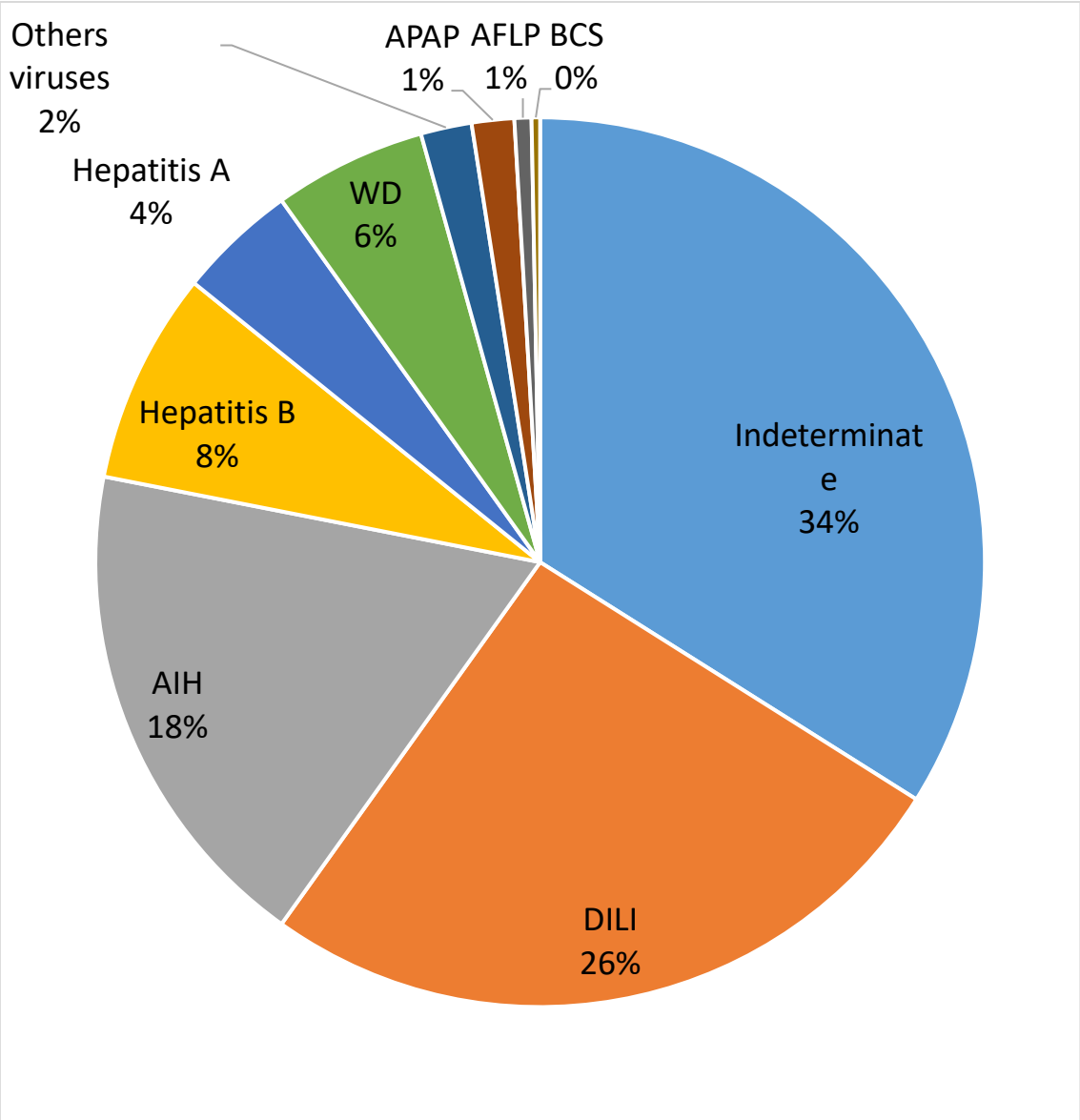
## **FREQUENCY OF ACUTE LIVER FAILURE DUE TO ALLOPATHICS, PHYTOTHERAPICS, HERBAL PRODUCTS AND DIETARY SUPPLEMENTS IN LIVER TRANSPLANTAT CENTERS IN BRAZIL**

### **ABSTRACT**

Acute liver failure (ALF) is characterized by damage to liver cells, leading to coagulopathy and changes such as hepatic encephalopathy. ALF is the most serious form of manifestation of DILI (Drug Induced Liver Injury). For the most part, ALF DILI tends to be an idiosyncratic reaction and can occur within six months of starting treatment using the medication. In Latin American countries, frequencies of 6% and 15% were found in Uruguay and Argentina, respectively. In Brazil, little is known about the epidemiology of ALF by DILI and the xenobiotics involved. **OBJECTIVE:** To know the frequency of acute liver failure cases caused by allopathic drugs, phytotherapeutics, plant ingredients and food supplements in Brazil. **METHOD:** Multicenter retrospective observational study. An e-mail invitation was sent to each Center. For those who accepted to participate, an on-site visit was carried out to collect data from the medical records of patients with suspected ALF DILI. Information was collected on: demographic data, clinical characteristics, laboratory tests, imaging tests during the episode and/or histological summary, if liver biopsy, serology of acute hepatitis caused by virus or other suggestive liver diseases with the clinical picture presented by the patient. The entire drug history was verified, taking into account the use of vegetables, herbal medicines and food supplements. **RESULTS:** Of the 60 invited centers, only 12 Liver Transplant Centers agreed to participate. Of the 325 individuals identified with IHF, 34% were of idiopathic etiology, DILI (27%) and AIH (18%). The re-evaluation of 89 cases of DILI, using causality criteria, revealed that in only 42 individuals DILI could be confirmed as a cause of ALF. Toxicity of acetaminophen (APAP) (n = 3) or DILI due to herbal and dietary

supplements (n = 2) were not commonly found. The most frequent therapeutic classes found were: tuberculostatics (Anti-TB) 9 (21%), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 9 (21%), and antibiotics 7 (19%). Regarding the resolution of the picture of ALF DILI, all underwent transplantation, of which 45% (19/42) survived more than one year after transplantation. CONCLUSION: Idiopathic etiology and DILI are the main causes of ALF in Brazil. ALF DILI affects women considerably, it is most often caused by Anti-TB, NSAIDs and antimicrobials, to a lesser degree, by antiepileptics, antimetabolites, and herbal products. Paracetamol is not an expressive cause of ALF in the studied population Key words: acute liver failure. Acute hepatitis. Drug-Induced Liver Injury, DILI.

**Figure 1: Etiology of ALF in Brazil determined by site main investigators**



APAP: acetaminophen, AFLP: acute fatty liver of pregnancy, BCS: Budd-Chiari syndrome, AIH: autoimmune hepatitis, WS: Wilson disease, DILI: drug induced liver injury.

**Table 1. Clinical and laboratory features of those patients with drug-related DILI leading to ALF (n= 42)**

---

Age (years)	35±15
Female sex	37 (86%)
Body mass index (Kg/cm <sup>3</sup> )	25±5
INR	4,6±2,9
Total bilirubin (mg/dL)	22±16
Alanine aminotrasferase (U/L)	1616±1960
Aspastate aminotransferase (U/L)	2425±2713
Hepatocellular liver injury	32 (76%)
Mixed hepatocellular and cholestatic liver injury	10 (24%)
Hypersensitivity features	4 (10%)
Survival	19 (45%)

---

ULN: upper limit of normal; INR : international normalized rati